

Aus der Abt. für Gynäkologische Endokrinologie, Sterilität und
Familienplanung in der Frauen-Klinik des Klinikum Steglitz,.

Freie Universität Berlin

Leiter der Abt.: Prof. Dr. J. Hammerstein

Direktor: Prof. Dr. H. Weitzel

**DAS VERHALTEN DER SERUMAKTIVITÄTEN DER
17 β - HYDROXYSTEROID - DEHYDROGENASE BEI NORMALEN
UND PATHOLOGISCHEN SCHWANGERSCHAFTEN**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:

Bernhard K. Meyfeldt
Berlin

1983



Aus der Abt. für Gynäkologische Endokrinologie, Sterilität und Familienplanung in der Frauen-Klinik des Klinikum-Steglitz, Freie Universität Berlin.

Leiter der Abt.: Prof. Dr. J. Hammerstein

Direktor : Prof. Dr. H. Weitzel

DAS VERHALTEN DER SERUMAKTIVITÄTEN DER 17 β -HYDROXYSTEROID-
DEHYDROGENASE BEI NORMALEN UND PATHOLOGISCHEN
SCHWANGERSCHAFTEN

INAUGURAL-DISSERATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:

Bernhard K. Meyfeldt
Berlin

Referent: Prof. Dr. J. Hammerstein

Korreferent: Prof. Dr. E. Köttgen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12.01.1984

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
ABKÜRZUNGEN.....	6
I. EINLEITUNG.....	7
II. MATERIAL UND METHODE.....	11
Präzision der Methode.....	16
III. ERGEBNISSE.....	18
1. Normalbereich und Korrelation mit E_2 , E_3 und HPL.....	18
2. Die 17 β -HSD im Serum bei Diabetes mellitus und EPH- Gestose; Korrelation mit HPL und E_3	27
3. Vergleich der 17 β -HSD-Aktivitäten im Nabelvenen- und Nabelarterienblut sowie im mütterlichen Serum.....	28
4. Kurzzeitschwankungen der 17 β -HSD-Aktivität im Serum.....	30
5. 24h-Profile bei normalen Schwangerschaften.....	33
6. 24h-Profile bei pathologischen Schwangerschaften.....	37
7. Aktivität der 17 β -HSD unter Prostaglandininfusion.....	49
8. Die Aktivität der 17 β -HSD bei intrauterinem Fruchttod.....	51
IV. DISKUSSION.....	52
1. Methodik.....	52
2. Normalbereich.....	53
3. Zur Aussagekraft der 17 β -HSD-Bestimmung.....	56
V. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	60
LITERATURVERZEICHNIS.....	62
LEBENS LAUF.....	67

Meinen Vorbildern:

Karl Meyfeldt

Dr. med. Günter Gamm

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Dulce

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. J. Hammerstein danke ich für die kritische Durchsicht der Arbeit und für wesentliche Anregungen.

Herrn Dr. med. H. Lübbert danke ich für die Überlassung des Themas und seine unermüdliche Unterstützung und Beratung.

Frau B. Vorpahl danke ich für ihren geduldigen Einsatz bei der Reinschrift des Manuskripts

Frau P. Sikorski danke ich für das Lesen der Korrekturen.

ABKÜRZUNGEN

CK	Cervixkanal
CTG	Cardiotokogramm (externes)
DHEA	Dehydroepiandrosteron
E ₁	Östron
E ₂	Östradiol
E ₃	Östriol
P	Progesteron
HCG	Human chorionic gonadotropine
HPL	Human placental lactogen
EPH-	Eiweiß, Proteinurie, Hochdruck-
E. T.	Errechner Termin
EW	Eiweiß
FW	Fruchtwasser
h	Stunde
17 β -HSD	17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase
min	Minute
Mm	Muttermund
MTA	mediz. techn. Assistentin
NAD	Nicotinamid-adenin-dinucleotid
NADP	Nicotinamid-adenin-dinucleotid- phosphat
o. B.	unauffälliger Befund (normal)
PGL	Prostaglandin
prim.	primäre
r	Korrelationskoeffizient
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SSM	Schwangerschaftsmonat
SSW	Schwangerschaftswoche
US	Ultraschall
VK	Variationskoeffizient

I. EINLEITUNG

Als Stoffwechselorgan und endokrine Drüse mit vielfältigen Leistungen ist die Plazenta von wesentlicher Bedeutung für den Verlauf einer Schwangerschaft. Um Störungen der Plazentafunktion, welche die Gesundheit des Kindes beeinträchtigen können, frühzeitig zu erkennen, sucht der Geburtshelfer stets nach neuen Parametern, die geeignet sein könnten, die Funktion der Plazenta zu überwachen. Aufgrund verfeinerter analytischer Methoden ist es heute möglich, die Syntheseleistung der Plazenta anhand besonderer Hormone im Serum oder im Urin der Schwangeren zu kontrollieren.

In der Frühschwangerschaft ist z. B. die quantitative Progesteron- und HCG-Bestimmung Grundlage der hormonellen Überwachung. Im letzten Trimenon läßt sich die produktive Leistungsfähigkeit der Plazenta durch die Bestimmung von HPL und E_3 überprüfen, wobei letzteres zusätzlich über die Integrität der "fetoplazentaren Einheit" (DICZFALUSY 1970) informiert, da der Fet16 α -Hydroxydehydroepiandrosteronsulfat als wesentlichen Vorläufer zur plazentaren Östriol-synthese in der Nebenniere bildet und an die Plazenta weitergibt (KELLER 1976).

Dennoch ist die Kontrolle der Stoffwechselfunktion dieses Organs anhand der o. g. "klassischen" Parameter bei weitem nicht perfekt, denn jedem Geburtshelfer ist bekannt, daß fötale Mangelentwicklungen oder gar intrauteriner Fruchttod ("akute Plazentainsuffizienz") auch bei unauffälligen Hormonwerten vorkommen können. Es liegt daher nahe, nach weiteren biochemischen Parametern im mütterlichen Blut zu suchen, die eine umfassendere Beurteilung der Plazentafunktion ermöglichen. Zu diesem Zweck wurden die Serumaktivitäten der hitzestabilen alkalischen Phosphatase, der Cystin-Amino-Peptidase, der Diamin-Oxydase und der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase (17 β -HSD) bestimmt. Die 17 β -HSD schien unter den genannten Enzymen am vielversprechendsten, da sie nur während der



Schwangerschaft im mütterlichen Serum nachweisbar ist, somit das einzige dort nachweisbare Enzym des Steroidstoffwechsels darstellt (BREUER et al. 1968, 1969; PLOTTI et al. 1975; LÜBBERT 1977) und darüberhinaus eine zentrale, vielfältige Stellung im Steroidstoffwechsel der Plazenta einnimmt. Der 17 β -HSD werden folgende Funktionen zugeschrieben:

1. Das Enzym ist verantwortlich für das Gleichgewicht zwischen Östron und Östradiol (DICZFALUSY et al. 1961; PONS et al. 1977) und wahrscheinlich auch für das zwischen Progesteron und 20 α -Dihydroprogesteron (STRICKLER et al. 1981).

2. Es katalysiert den letzten Schritt der plazentaren Östriolsynthese auf dem "16 α -Hydroxypfad": 16 α -Hydroxy-DHEA $\xrightarrow{3\beta\text{-HSD}}$ 16 α -Hydroxyandrostendion $\longrightarrow$ 16 α -Hydroxyöstron $\xrightarrow{17\beta\text{-HSD}}$ Östriol (RYAN 1959; ENGEL et al. 1974).

3. In seiner Funktion als Transhydrogenase (PONS et al. 1977) sorgt es für die Übertragung von Wasserstoff von NADPH auf das NAD und nimmt damit direkten Einfluß auf den Energiestoffwechsel der Plazenta (Atmungskette!).

Verständlich daher, daß kein anderes Enzym des Steroidstoffwechsels der Plazenta sich eines vergleichbaren Interesses bei Biochemikern und Klinikern erfreute.

Als erste wiesen K. RYAN und L. L. ENGEL (1953) das Enzym durch Inkubation mit Plazentaschnitten nach. Die Reinigung und Anreicherung des Enzyms wurde 1958 erstmalig beschrieben (LANGER und ENGEL 1958). Inzwischen liegt das Enzym in kristalliner Form vor (CHIN et al. 1976), Molekulargewicht, Untereinheiten, terminale Aminosäuren, Geometrie und Aminosäureaufbau des aktiven Zentrums sind bekannt (ENGEL et al. 1974; CHIN et al. 1975; PONS et al. 1977; Strickler et al 1981).

Im mütterlichen Serum wurde die 17 β -HSD erstmalig von BREUER nachgewiesen und als plazentares Enzym erkannt (BREUER et al. 1968). Besondere methodische Schwierigkeiten entstanden jedoch durch den raschen Aktivitätsverlust des Enzyms, der mehr als 25% der Ausgangsaktivität nach einstündiger Lagerung des Serums bei verschiedenen Temperaturen ausmachte. Um zu vergleichbaren Ergebnissen zu kommen, entwickelte BREUER eine zeitlich standardisierte Methode zur Aktivitätsbestimmung (BREUER et al. 1969). Die meisten Autoren, die sich in der Folgezeit mit der klinischen Wertigkeit des Enzyms auseinandersetzten, wendeten mit unbedeutenden Änderungen das von BREUER publizierte Verfahren an (BREUER et al. 1969; PATT 1971; PLOTTI et al. 1972, 1974; DADZE et al. 1973; SCHUMANN 1973).

Alle Untersucher tendierten zu einer positiven Einschätzung des diagnostischen Wertes der 17 β -HSD in der Schwangerschaft, kamen hinsichtlich des Aktivitätsverhaltens jedoch zu divergierenden Ergebnissen. So berichteten PATT et al. (1973) über einen temporären Anstieg, gefolgt von einem Abfall der Enzymaktivität bei intrauterinem Fruchttod (unabhängig von dessen Ursache), wogegen PLOTTI et al. (1972) keinen Unterschied im Vergleich zu Normalgraviditäten feststellen konnten. Divergierende Ergebnisse wurden auch bei diabetischen Schwangerschaften gewonnen (DADZE et al. 1973, BREUER et al. 1969 und PATT 1971).

LÜBBERT vermutete eine mögliche Ursache der widersprüchlichen Ergebnisse in den methodischen Schwierigkeiten und entwickelte einen Puffer, der Glyzerin und 17 β -Östradiol als Stabilisator enthielt. Schon LANGER und ENGEL hatten den stabilisierenden Effekt dieser Substanzen an Plazentahomogenaten beschrieben (LANGER und ENGEL 1958). Durch die Verwendung eines ähnlichen Puffersystems gelang es LÜBBERT (1977), die Enzymaktivität im mütterlichen Serum über mehrere Tage bei Temperaturen von -20°C bis +20°C konstant zu halten. Diese Ergebnisse wurden inzwischen von anderer Seite bestätigt (Nicol et al. 1979). Die von LÜBBERT gemessenen Serumak-

tivitäten lagen fast doppelt so hoch wie die der anderen Autoren. Im Gegensatz zu SCHUMANN, der keine Aktivitätsänderungen unter den Geburtswehen gefunden hatte, berichtete LÜBBERT über steile Aktivitätsanstiege bis auf das 3-fache des Ausgangswertes innerhalb weniger Stunden unter der Geburt (LÜBBERT 1977).

Die entscheidende Verbesserung der Methode, verbunden mit der eingangs erwähnten Hoffnung auf einen neuen aussagekräftigen biochemischen Parameter, bewegten uns zu folgender Fragestellung: Welchen diagnostischen Wert besitzt die 17 β -HSD in der Schwangerschaft, bzw. läßt sich aus den Serum-Aktivitäten dieses Enzyms irgend eine Zusatzinformation über Kind oder Plazenta gewinnen, die mit den "klassischen Methoden" nicht zugänglich ist? Wie lassen sich die z. T. sehr divergierenden Ergebnisse der Vorautoren, abgesehen von methodischen Gründen, erklären? Diesen Zielen dienten die nachfolgenden Untersuchungen:

II. MATERIAL UND METHODE

CHEMIKALIEN

(6,7-³H) Östradiol-17 β (S. A. 49,3 Ci/mmol) und (4-¹⁴C) Östron (S. A. 52 mCi/mmol) wurden bei New England Nuklear gekauft. Unmarkiertes Östradiol und Östron waren ein Geschenk der Fa. Schering AG, Berlin. NAD und NADP bezogen wir von der Fa. Boehringer, Mannheim. Äthanol, Glycerin, Benzol, Dioxan, PPO, POPOP, Naphtalin (pro analysi) und Silicagel-Dünnschichtchromatographieplatten mit Fluoreszenzindikator (0,5 mm, F₂₅₄) kauften wir bei der Fa. Merck, Darmstadt.

LÖSUNGEN A-B-C-D

Routinearbeitspuffer A (mit diesem Puffer wurden alle Bestimmungen der 17 β -HSD im mütterlichen Serum durchgeführt): 100 mM Kaliumphosphatpuffer (pH 7,4), 40 μ M unmarkiertes Östradiol, 40 % (v/v) Glycerin, 0,4 % (v/v) Äthanol.

Puffer B (für die Bestimmung niedriger Enzymaktivitäten im Blut von Nabelschnurgefäßen und im Fruchtwasser): 100 mM Kaliumphosphatpuffer (pH 7,4), 40 μ M unmarkiertes Testosteron, 40 % (v/v) Glycerin und 0,4 % (v/v) Äthanol. Dieser Puffer enthielt kein "kaltes" Östradiol. "Kaltes" Testosteron diente dazu, die Eiweißbindung des beim Reaktionsstart zugegebenen "heißen" Östradiol zu eliminieren (Testosteron ist kein Substrat für die 17 β -HSD und wirkt in der angewendeten Konzentration nicht inhibierend). Der Substratumsatz war bis ca. 10 % Umsatz nahezu linear mit der Zeit und der Serum- (bzw. FW-) konzentration.

C: Lösung des Cofaktors und des markierten Prekursors. 0,33 mg NAD und 0,7 μ Ci (³H) Östradiol (ca. 600 000 cpm = ca. 1 000 000 dpm) per 100 μ l Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH 7,4), der 20 % (v/v)

Glyzerin, 0,2 % (v/v) Äthanol und 20 μ M unmarkiertes Östradiol enthielt.

D₁-D₂: Tracerlösungen

D₁ (wird für die Wiederfindungsberechnung benötigt): in 50 μ l destilliertem Wasser waren 0.004 μ Ci (¹⁴C) Östron gelöst (ca. 5000 cpm = 10 000 dpm).

D₂: In 50 μ l reinem Äthanol waren ca. 0,3 mg E₁ und 0,3 mg E₂ gelöst (exaktes Pipettieren nicht erforderlich). Die unmarkierten Östrogene dienten als "Marker" bei der späteren Chromatographie und als "Protektoren" für die markierten Östrogene.

SZINTILLATIONSFLÜSSIGKEIT: 100 g Naphtalin, 7 g PPO und 0,3 g POPOP pro Liter Dioxan.

Standartisierte Durchführung des Assay

Ungefähr 10 min. nach Abnahme des venösen Blutes bei der Schwangeren wurde dieses bei Raumtemperatur für 3 min. bei 2000 g zentrifugiert. Nachdem das Fibringerinnsel mit einem Glasstab von der Wand des Spitzröhrchens gelöst worden war, wurde die Probe erneut unter den o. g. Bedingungen zentrifugiert. 30 min. nach der Blutentnahme wurde dann das abgeheberte Serum mit einer gleichen Menge des Puffers A bzw. B versetzt und bei 4°C im Kühlschrank bis zur Inkubation aufbewahrt (maximal 7 Tage).

Inkubation

1 ml des Serumpuffergemisches wurde in Spitzröhrchen bei 37°C in einem Wasserbad für 60 min. inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 100 μ l der Lösung C gestartet (Endvolumen bei Inkubation 1,1 ml: Endkonzentrationen: Östradiol 20 μ mol, NAD ca. 500 μ mol, Glyzerin 20 % (v/v)).

Die Reaktion wurde nach Zugabe von 50 μ l der Tracerlösungen D₁

und D_2 durch kräftiges Ausschütteln (2 min.) mit 10 ml Benzol beendet. (Im Gegensatz zu Äther verhindert Benzol die Extraktion von Glycerin aus dem Reaktionsgemisch).

Trennung der Phasen

Zur schnellen Phasentrennung führten wir eine kurze Zentrifugation bei 2000 g durch. Der Überstand wurde mit Pasteurpipetten in Spitzröhrchen übertragen und bei 50°C im Sandbad unter Stickstoffbegasung bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in etwas Chloroform aufgenommen und auf die Dünnschichtplatten aufgetragen.

Chromatographie

Die Dünnschichtchromatographie erfolgte in dem System Cyclohexan-Äthylacetat (1 : 1, v/v) und wurde beendet, wenn das Flußmittel die obere Kante der Platte erreicht hatte.

Mit einem Radiochromatographiescanner der Fa. Berthold Germany wurde sichergestellt, daß nur zwei Aktivitätsgipfel auftraten. Diese Peaks korrespondierten in ihrer Lage mit dem durch Fluoreszenzabsorption lokalisierten "kalten" Östradiol und Östron.

Auswertung

Die Silicagelareale (ca. 5 x 1,5 cm), die das markierte (^3H)-Östron und (^{14}C) Östron (sowie das entsprechende unmarkierte Protektoröstrogen) enthielten, wurden mit dem Bleistift unter UV-Licht markiert, mit dem Skalpell vorsichtig abgeschabt und mit einer Spezialfritte (Abb. 1) in ein Zählgefäß mit 10 ml Szintillationsflüssigkeit überführt.

Die Radioaktivität beider Isotope wurde dann bei der Einstellung "Doppelmarkierung" in einem Flüssigkeitsszintillationszähler Mod. 3380 der Fa. Packard gezählt. (Das Verhältnis der (^3H)-Counts zu den (^{14}C)-Counts lag zwischen 1 : 1 und 1 : 10). Verluste von (^3H)-Östron wurden aus der Wiederfindung von (^{14}C)-Östron berechnet.

Hierzu diente ein Tischcomputer Programma 101 der Fa. Olivetti. Alle Ergebnisse sind Mittelwerte aus Doppelbestimmungen. Die Zähl- ausbeute lag für (^3H)-bei ca. 45 % und für (^{14}C) bei ca. 55%.

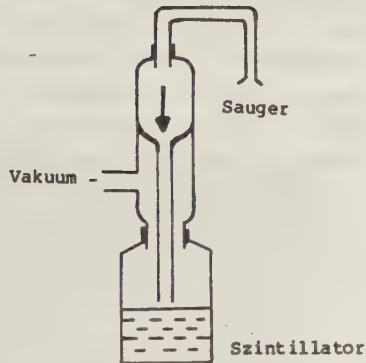
Eine Mikrounit (μU) Enzym wurde definiert als die Menge Enzym, die die Bildung von 1 pikomol Östron pro Minute unter den angegebenen Bedingungen bewirkte.

Die Hormonbestimmungen wurden im Hormonlabor des Klinikum Steglitz routinemäßig durchgeführt.

HPL, β -HCG und E_3 wurden radioimmunologisch mit Kits der Firma Serono bestimmt. Progesteron und E_2 wurden radioimmunologisch simultan bestimmt (ABRAHAM, 1971).

Abb. 1 Spezialfritte

Dient zum Überführen des Silicalgel von der Dünnschichtplatte in die Szintillationszählgefäße.



Die Ergebnisse der mit dem Puffer B durchgeführten Untersuchungen (Nabelschnurgefäße und Fruchtwasser, d. h. Proben mit sehr niedriger Aktivität) wurden nicht in Absolutwerten ($\mu\text{U/ml}$) sondern in Prozent-Umsatz ($\%U$) der eingesetzten Radioaktivität angegeben, weil die Reaktion unter den gewählten Versuchsbedingungen nicht bei V_{max} abläuft. Die Reaktionsgeschwindigkeiten verliefen jedoch fast linear mit der Zeit und der Enzymkonzentration bis zu einem Substratumsatz von ca. 10%. Im Vergleich mit Proben hoher Aktivität (Schwangerenserum) sind sie nur grob quantitativ.

Zur Bestimmung der 17 β -HSD im Nabelvenen und -arterienblut wurde unmittelbar nach der Geburt des Kindes ein ca. 30 cm langes Stück der Nabelschnur abgebunden und mit Einmalspritzen das Blut aus den beiden Arterien und der Vene getrennt abgenommen. 30 min nach der Geburt des Kindes wurde das Serum 1:1 (v/v) mit dem Puffer B versetzt. Bei Untersuchungen von Fruchtwasser wurde dieses in analoger Weise mit Puffer B verdünnt. Die nachfolgende Verarbeitung blieb unverändert.

Präzision der Methode

Zur Bestimmung der Präzision der Methode wurden für den Routinearbeitspuffer A zehn Bestimmungen aus einer Serumprobe ausgeführt (Abb. 2) und ein Variationskoeffizient von 2 % ermittelt. Für den Puffer B wurden acht Bestimmungen aus einer Serumprobe ausgeführt (Abb. 3) und ein Variationskoeffizient von 3 % ermittelt.

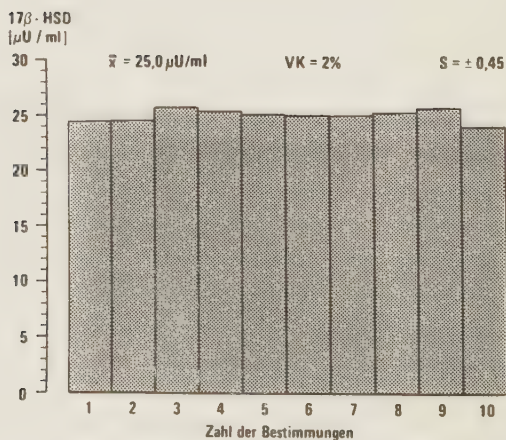


Abb. 2 Zehn Bestimmungen aus einer mit Puffer A stabilisierten Serumprobe (34. SSW) ergaben einen Mittelwert von 25 $\mu\text{U/ml}$. Der Variationskoeffizient betrug 2%. Mit diesem Puffer wurden sämtliche Bestimmungen der 17β-HSD-Aktivität im mütterlichen Serum durchgeführt.

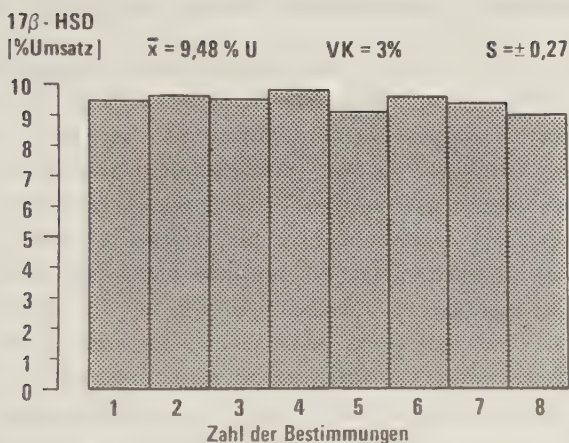


Abb. 3 Acht Bestimmungen aus einer mit Puffer B stabilisierten Serumprobe (Nabelvene) ergaben einen Mittelwert von 9,48% Umsatz. Der Varitationskoeffizient betrug 3%. Dieses Puffersystem wurde nur für sehr niedrige Enzymkonzentrationen (Nabelschnurgefäße, Fruchtwasser) benutzt.

Patientengut

Die Schwangeren, deren Normalwerte erstellt wurden, stammten aus der Schwangerenberatung der Universitätsfrauenklinik des Klinikum Steglitz der FU-Berlin. Die 24h-Profile wurden an stationären Schwangeren erstellt. Für die PGL-Infusion wurde ein synthetisches E₂-Prostaglandin der Fa. Schering AG benutzt, welches die Bezeichnung Sulproston (= Nalador^R) trägt.

III. E R G E B N I S S E

1. Normalbereich und Korrelation mit E_2 , E_3 und HPL

Die für die Ermittlung des Normalbereiches ausgewählten Schwangeren ($n = 357$) waren während der gesamten Schwangerschaft klinisch unauffällig, zeigten normale CTG-Befunde und wurden von gesunden Kindern entbunden. In der Frühschwangerschaft diente die Ultraschallfetometrie zum Nachweis einer normalen Fruchtentwicklung. Nur Schwangere mit normaler fetaler Wachstumskurve wurden in das Kollektiv aufgenommen. Die aus den gleichen Blutproben (wie für die 17 β -HSD) durchgeführten Bestimmungen von HPL (9. - 40. SSW) sowie E_3 (9. - 40. SSW aus 3 "gepoolten" Serumproben in 20 Min.-Abständen) lagen bei allen untersuchten Schwangerschaften im Normbereich (vgl. auch S.19 unter "Korrelation der 17 β -HSD-Aktivität mit HPL und E_3 "). Obgleich E_2 kein Routine-Parameter zur Überwachung der gefährdeten Schwangerschaft ist, wurde auch die E_2 -Konzentration im mütterlichen Serum bestimmt, da die plazentare E_2 -Bildung u. a. von der Aktivität der 17 β -HSD abhängt (s. Einleitung: $E_2 \xrightarrow{17\beta\text{-HSD}} E_1$). Die 17 β -HSD-Aktivität hätte daher auf die E_2 -Konzentration im Serum erheblichen Einfluß nehmen können. Die Korrelation war jedoch schwach ($r = 0,6$). Von den übrigen Parametern korrelierte am besten das HPL ($r = 0,73$), E_3 zeigte die schwächste Korrelation ($r = 0,53$).

Aus 357 Doppelbestimmungen wurde der Normalbereich der 17 β -HSD-Aktivität im Schwangerenserum für den 3. - 10. Schwangerschaftsmonat ermittelt. Die Enzymaktivitäten wurden nach Schwangerschaftsmonaten gruppiert (Abb. 4 a - h). Die zugehörigen Medianwerte und Grenzen, in denen sich 95%, 90% und 80% der gefundenen Werte befanden, sind unter den Säulendiagrammen der einzelnen Schwangerschaftsmonate angegeben. Die gefundenen Werte sind linkssteil bzw. rechts-schief verteilt. Die Normalbereiche für die einzelnen Schwan-

gerschaftsmonate sind in Abb. 8 zusammengefaßt. Die Serumaktivität steigt von 4 μ U/ml (Medianwert) im 3. SSM auf 31,5 μ U/ml im 10. SSM (Faktor 8). Der Aktivitätsanstieg ist zwischen dem 3. und 5. SSM sowie zwischen 9. und 10. SSM steiler als zwischen dem 5. und dem 9. SSM.

Verteilung der Normalwerte der 17 β -HSD bei gesunden Graviden (Abb. 4a-h)

(Die Serumaktivitäten sind in 5 μ U/ml breite Klassen gruppiert
=Abszisse; die Anzahl der Absolutwerte pro Klasse ist proportional der Höhe der Säulen = Ordinate)

Abb. 4a

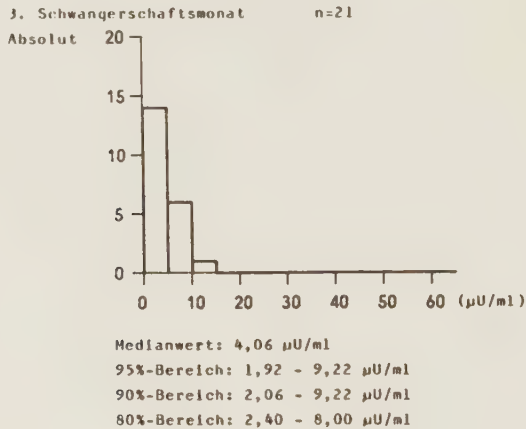


Abb. 4b

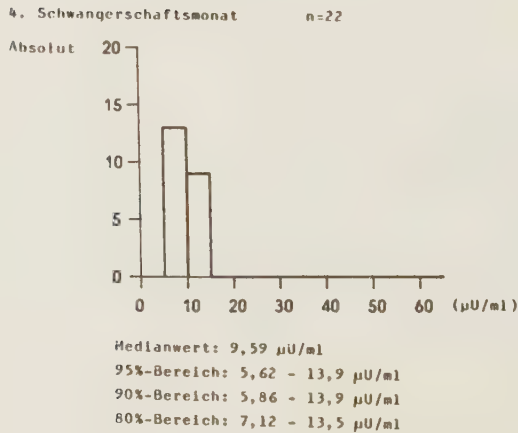


Abb. 4 c

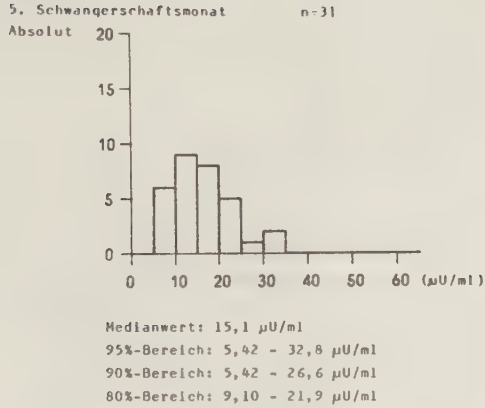
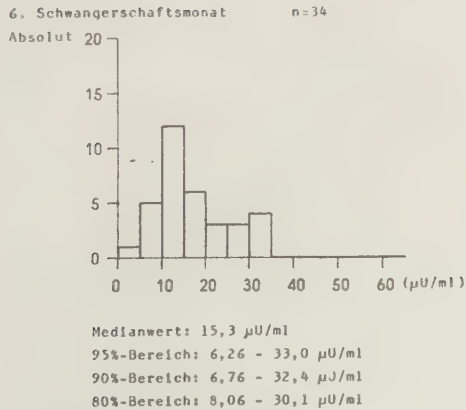


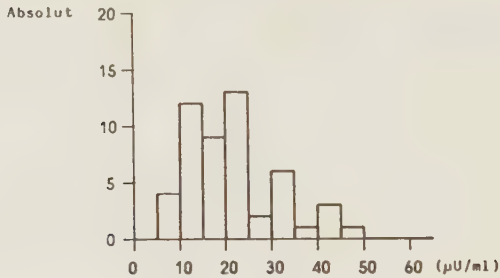
Abb. 4 d



4 e

7. Schwangerschaftsmonat

n=51



Medianwert: 20,1 µU/ml

95%-Bereich: 7,90 - 41,5 µU/ml

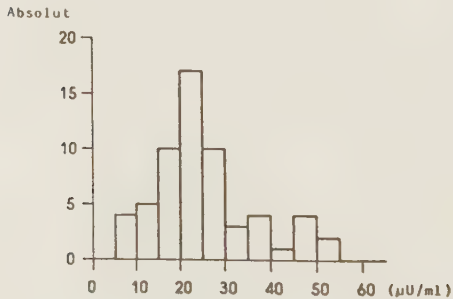
90%-Bereich: 9,53 - 40,7 µU/ml

80%-Bereich: 11,2 - 30,1 µU/ml

4 f

8. Schwangerschaftsmonat

n=60



Medianwert: 22,7 µU/ml

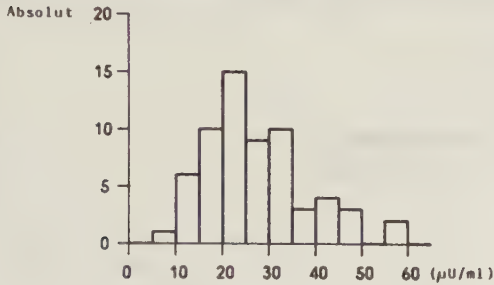
95%-Bereich: 7,33 - 49,3 µU/ml

90%-Bereich: 9,86 - 48,5 µU/ml

80%-Bereich: 13,1 - 40,7 µU/ml

4 g

9. Schwangerschaftsmonat n=63



Medianwert: 24,7 µU/ml

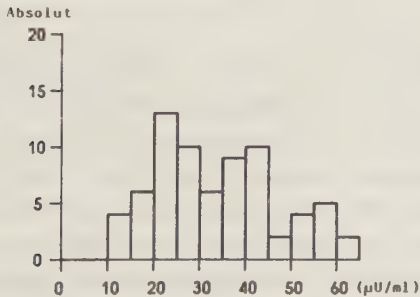
95%-Bereich: 11,3 - 58,1 µU/ml

90%-Bereich: 12,1 - 45,9 µU/ml

80%-Bereich: 14,7 - 41,6 µU/ml

4 h

10. Schwangerschaftsmonat n=71



Medianwert: 31,5 µU/ml

95%-Bereich: 14,5 - 64,9 µU/ml

90%-Bereich: 14,5 - 59,1 µU/ml

80%-Bereich: 18,1 - 54,5 µU/ml

Normbereich der 17 β -HSD im Serum Schwangerer (n = 357)

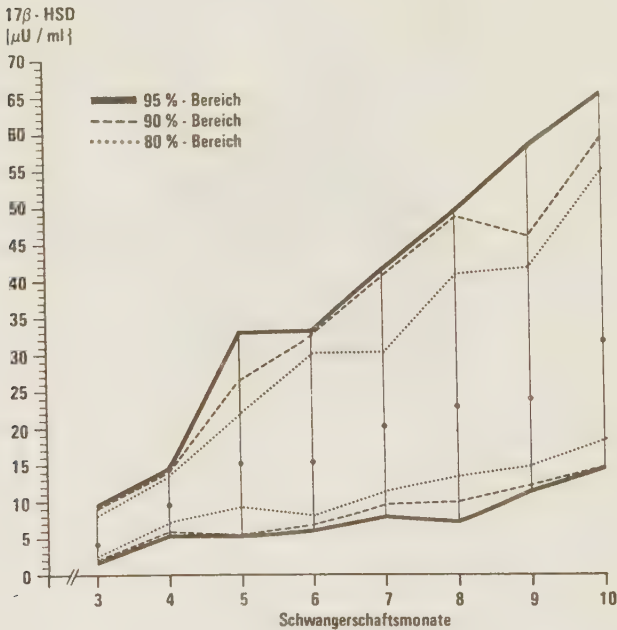


Abb. 5 Darstellung des Normbereiches der 17 β -HSD im Serum vom 3. bis zum 10. Schwangerschaftsmonat (aus 357 Einzelabnahmen). Die Medianwerte sind als Punkte (.) über dem jeweiligen Schwangerschaftsmonat eingezeichnet. Zum Vergleich mit anderen Arbeiten ist in der Diskussion eine Aufstellung der Werte nach Schwangerschaftsmonaten mit Mittelwerten und Standardabweichung angefügt (was im Grunde nicht zulässig ist, da die Werte nicht normalverteilt sind).

Korrelation der 17 β -HSD-Aktivität mit HPL-, Östradiol- und Östri-
olkonzentrationen während der normalen Schwangerschaft

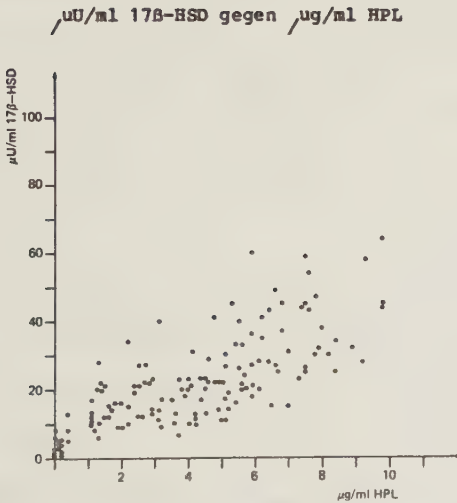


Abb. 6 Korrelation der 17 β -HSD-Aktivität mit Serum-HPL-Werten 9.
- 40. SSW, n = 137, Normalgravitäten). Der Korrelations-
koeffizient beträgt 0,73.

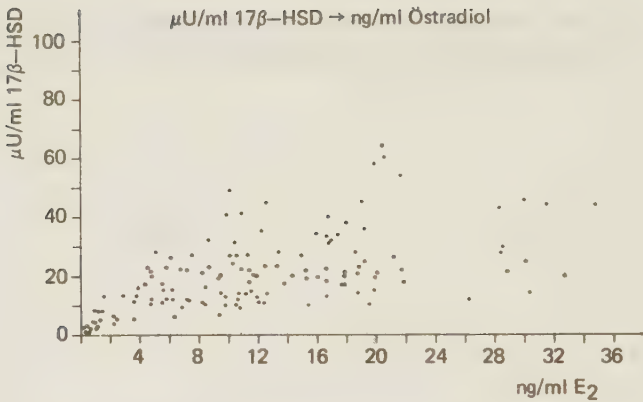


Abb. 7 Korrelation der 17 β -HSD-Aktivität mit Serum-E₂-Werten (Gesamt E₂, 9.- 40. SSW, n = 120, Normalgraviditäten). Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,60.

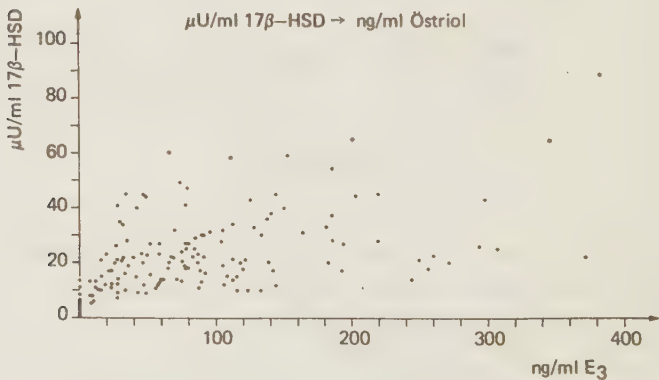


Abb. 8 Korrelation der 17 β -HSD-Aktivität mit Serum-E₃-Werten* (Gesamt E₃, 9. - 40. SSW, n = 149, Normalgraviditäten). Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,52.

*) „gepoolt“ aus drei Abnahmen im Abstand von 20 min.

2. Die 17 β -HSD im Serum bei Diabetes mellitus und EPH-Gestose; Korrelation mit HPL und E₃^{*}

Auswahlkriterien:

- a) Diabetes (n = 20): Nur insulinpflichtige Fälle wurden aufgenommen. Bei 12 Fällen lag die höchste applizierte Insulindosis unter 40 I.U., bei 8 Fällen darüber.
- b) EPH-Gestose (n = 60): Alle Patientinnen befanden sich im letzten Trimenon; der Ruhe-RR-Wert lag z.Z. der Untersuchung bei mindestens 95 mmHg diast. und über 140 mmHg systolisch. Zusätzlich fanden sich bei den meisten Fällen eine EW-Ausscheidung im Urin (nach der Urostixmethode mindestens einfach positiv) sowie leichte bis schwere Ödeme.

Diabetes mellitus:

Alle gemessenen Aktivitäten der 17 β -HSD lagen im Normbereich! Der Korrelationskoeffizient der 17 β -HSD mit HPL lag bei 0,64, mit E₃ bei 0,48.

EPH-Gestose (n = 60)

Alle gemessenen Aktivitäten der 17 β -HSD lagen im Normbereich! Der Korrelationskoeffizient für die 17 β -HSD mit HPL lag bei 0,51, mit E₃ bei r = 0,41

Vergleich der Korrelationskoeffizienten bei normalen und pathologischen Schwangerschaften:

Diagnose	r _{HPL}	r _{E₃}	r _{E₂}
Normalgravidität	0,73	0,52	0,6
Diabetes	0,64	0,48	/
EPH-Gestose	0,51	0,41	/

^{*}) Da alle 17 β -HSD-Werte im Normbereich lagen und nur schwach oder gar nicht mit den HPL- u. E₃ Konzentrationen korrelierten, wurde auf eine graphische Darstellung verzichtet.

3. Vergleich der 17 β -HSD-Aktivitäten im Nabelvenen- und Nabelarterienblut sowie im mütterlichen Serum

Bei 3 Spontangeburt und 2 elektiven Sectioentbindungen wurde die 17 β -HSD-Aktivität im Fruchtwasser, im mütterlichen Serum sowie im Serum von Nabelvene und -arterie des Neugeborenen überprüft. Die Fruchtwassergewinnung, die Blutentnahmen aus der Arterie der Mutter sowie aus den Nabelschnurgefäßen erfolgten innerhalb eines Zeitabschnittes von ca. 10 min. vor bis nach der Geburt des Kindes. Die Aktivitäten der 17 β -HSD in den Nabelschnurgefäßen und im Fruchtwasser sind in % Umsatz angegeben.

Sie lassen sich aus methodischen Gründen (s. dort) untereinander exakt, mit den Aktivitäten im mütterlichen Blut jedoch, die wegen ihrer hohen Werte mit Puffer A bestimmt wurden und in μ U/ml angegeben sind, nur grob quantitativ vergleichen.

Pat. Nr.	Mutter μ U/ml	Nabelvene	Nabelart.	Fruchtwasser % Substratumsatz
1	36,5	0,33	0,35	0,98
2	86,8	0,53	0,51	1,18
3	63,9	2,44	2,51	3,45
4	67,2	2,64	2,56	23,8*
5	59,6	2,57	2,53	3,42

*) mit mütterlichem Blut kontaminiert

Erläuterung: Alle Entbindungen in der 40. SSW mit gesunden Neugeborenen; 1 Knabe, 2 Mädchen, 3 Knabe, 4 Mädchen (Sectio), 5 Knabe (Sectio).

Die Enzymaktivitäten in den Nabelschnurgefäßen waren bei jedem

Kind identisch, lagen jedoch bedeutend niedriger als die Aktivitäten im Serum der zugehörigen Mutter. Die Aktivität im Fruchtwasser lag deutlich höher als in den Nabelschnurgefäßen, aber ebenfalls erheblich tiefer als im mütterlichen Serum. Die Aktivitäten lassen sich daher wie folgt ordnen (abfallend):

Aktivität im mütterlichen Serum - Aktivität im Fruchtwasser - Aktivität in den Nabelschnurgefäßen! In einem Fall war das Fruchtwasser mit mütterlichem Blut kontaminiert und zeigte daher eine außergewöhnlich hohe Aktivität.

4. K u r z z e i t-schwankungen der 17 β -HSD-Aktivität im Serum

Die Schwankungen der Serumaktivität wurden über 120 Min. in Abständen von 10 Min. gemessen. Dargestellt sind eine Normalgravidität (Abb. 9), eine EPH-Gestose (Abb. 10) und eine "missed abortion" (Abb. 11). Eine Wehentätigkeit (CTG) ließ sich in keinem der Fälle nachweisen. Da der methodische Fehler bei nur 2% liegt (vergl. Abb. 2, S 16), besteht kein Zweifel, daß die gemessenen Aktivitätsveränderungen echt sind. Alle Werte lagen im Normbereich. In einem weiteren Fall von intrauterinem Fruchttod, der mehrere Tage zurücklag, bewegte sich die 17 β -HSD-Aktivität ebenfalls im Normbereich (vergl. Abb.33, S.51).

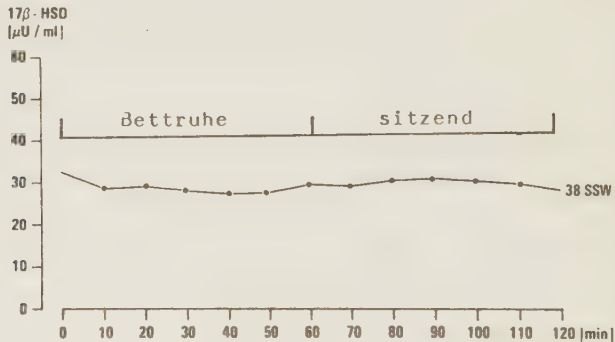


Abb. 9 Kurzzeitschwankungen der 17 β -HSD bei Normalgravidität in der 38. SSW. Während der ersten 60 Min. hielt die Pat. Bettruhe, während der übrigen 60 Min. saß sie am Tisch; subjektiv und objektiv (CTG) keine Kontraktionen, keine auffälligen Kindsbewegungen. Der VK lag bei 4,83%. Der niedrigste Wert betrug 87% des höchsten (absolute Differenz: 4,3 μ U/ml).



Abb. 10 Kurzzeitschwankungen der 17 β -HSD bei EPH-Gestose in der 40. SSW. In den ersten 60 min hielt die Pat. Bettruhe, während der übrigen 60 min ging sie auf und ab; subjektiv und objektiv (CTG) keine Wehen, jedoch kräftige Kindsbewegungen. Der VK lag bei 5,26 %. Der niedrigste Wert betrug 86% des höchsten (absolute Differenz: 8,3 μ U/ml.)

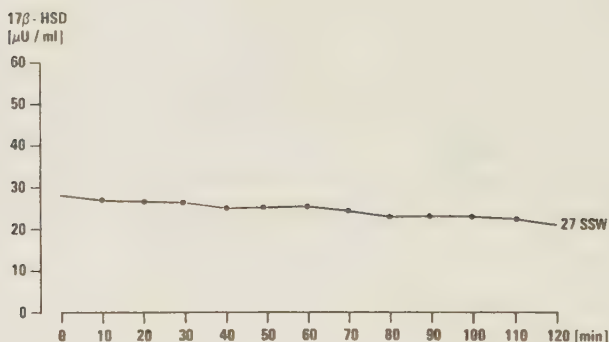


Abb. 11 Langsamer Aktivitätsabfall bei einem Fall von "missed abortion" in der 27. SSW. Während der gesamten 120 min hielt die Pat. strenge Bettruhe und hatte unter CTG-Kontrolle keine Wehen. Die Serumaktivität fiel in dem Überwachungszeitraum von 28,1 μ U/ml kontinuierlich auf 20,1 μ U/ml ab (stieg jedoch nach einigen Stunden bei Einsetzen von Kontraktionen wieder auf den Ausgangswert an). Der VK lag im dargestellten Bereich bei 8,84%. Der niedrigste Wert betrug 79% des höchsten. (absolute Differenz: 5,8 μ U/ml).

5. 24h-Profile bei normalen Schwangerschaften (n = 5)

Als Maß für die Größe der Schwankungen wird der Variationskoeffizient (VK) sowie die Differenz zwischen Maximal- und Minimalwert angegeben.

In dieser Gruppe befanden sich drei Einlingsschwangerschaften in der 13., 36. und 39. SSW und zwei Zwillingschwangerschaften in der 38./39. und in der 39. SSW. Bei den Einlingsschwangerschaften und der Zwillingschwangerschaft in der 38./39. SSW lagen alle gefundenen Werte im Normbereich. Bei der Zwillingschwangerschaft in der 39. SSW lagen die 10⁰⁰, 12⁰⁰ und 14⁰⁰ Uhr-Werte, welche an der aufrechten, sich bewegenden Pat. gewonnen wurden, deutlich oberhalb des Normbereiches. In der nachfolgenden Ruheperiode fielen die Werte ab und bewegten sich im Normbereich.

Normale Einlingsschwangerschaften (n = 3, Abb. 12, 13, 14)

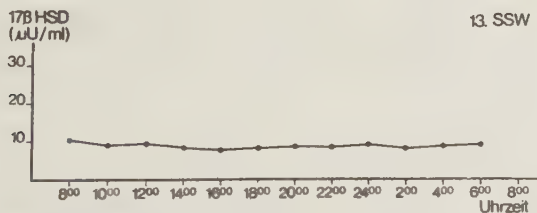


Abb. 12 Normalschwangerschaft in der 13. SSW. Subjektiv beschwerdefrei, foetale Herzaktionen im Ultraschall (US) positiv, keine Bettruhe.

Verlauf: Spontanpartus (Mädchen, 3200 g, 49 cm) 2 Tage vor dem E. T., Plazenta makro- und mikroskopisch unauffällig, 430 g; VK = 7,66 %. Der niedrigste Wert betrug 75 % des höchsten. Absolute Differenz: 2,5 μ U/ml.

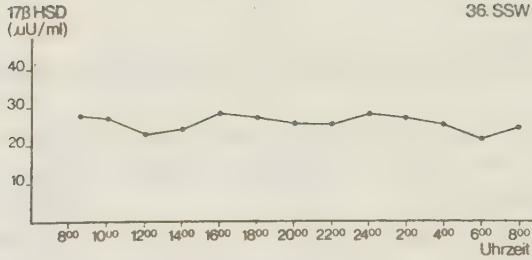


Abb. 13 Normalschwangerschaft in der 36. SSW mit Harnwegsinfekt. Portio erhalten. CK geschlossen, subjektiv und objektiv keine Wehen (CTG), eingeschränkte Bettruhe (Pat. durfte zum Waschen und zur Toilette aufstehen).

Verlauf: Spontanpartus (Knabe, 3400 g / 54 cm) 1 Tag nach dem E. T., Plazenta makro- und mikroskopisch unauffällig, 450g; VK = 8,97 %. Der niedrigste Wert betrug 75 % des höchsten. Absolute Differenz: 7,2 μ U/ml.

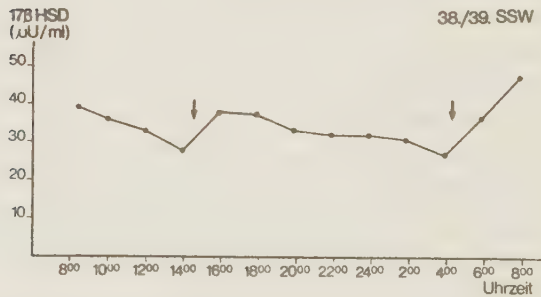


Abb. 14 Normalschwangerschaft in der 39. SSW. Muttermund geschlossen, objektiv (CTG) vereinzelte leichte Kontraktionen (↓), strenge Bettruhe.

Verlauf: Spontanpartus (Knabe, 3950 g / 53 cm). 1 Tag nach dem E.T., die Plazenta enthielt basal und an der Chorionplatte wenig Fibrinoid und Kalk, 540 g; VK = 15,5 %. Der niedrigste Wert betrug 56% des höchsten. Absolute Differenz: 20,6 μ U/ml.

Normale Zwillingschwangerschaften (n = 2, Abb. 15, 16)

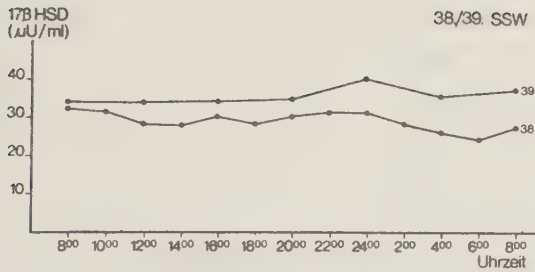


Abb. 15 Zwillingschwangerschaft in der 38. und 39. SSW. Portio erhalten, CK geschlossen, subjektiv und objektiv keine Wehen (CTG). In der 38. SSW. strenge, in der 39. SSW eingeschränkte Bettruhe.

38. SSW: VK = 6,62%. Der niedrigste Wert betrug 80% des höchsten. Absolute Differenz: 6,3 μ U/ml.

39. SSW: VK = 9,61%. Der niedrigste Wert betrug 80% des höchsten. Absolute Differenz: 8,50 μ U/ml.

Verlauf: Spontanpartus (zwei reife Knaben, 2470 g / 48 cm und 2900 g / 50 cm). Die Plazenta war makro- und mikroskopisch unauffällig, 440 g.

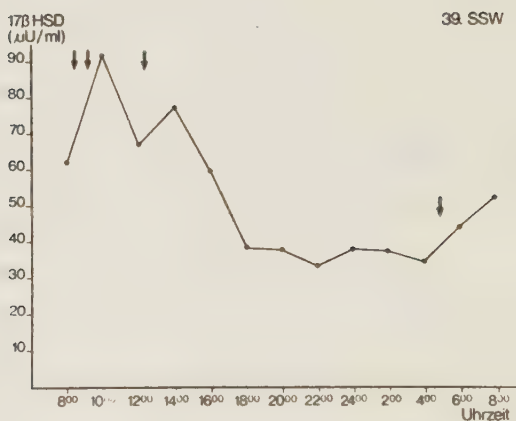


Abb. 16 Zwillingschwangerschaft in der 39. SSW. Von 8⁰⁰-16⁰⁰

Patientin in Orthostase, kräftige Kindsbewegungen und vereinzelte kräftige Kontraktionen (↓). Von ca. 16⁰⁰-5⁰⁰ Uhr Bettruhe (im CTG keine Wehen).

VK = 36,2 %. Absolute Differenz 59,4 μU/ml.

Verlauf: 2 Tage später Sectio caesarea sub partu (3 Tage vor dem E.T.) wegen drohender kindl. Asphyxie bei Nabelschnurumschlingung; (zwei reife gesunde Mädchen, 2.500 g / 47 cm und 2.000 g / 46 cm). Plazenta: Basalfläche und Chorionplatte enthielten wenig Fibrinoid und wenig Kalk, 820 g.

6. 24h-Profile bei pathologischen Schwangerschaften (n = 13)

Einteilung:

- a) drohende Frühaborte (n = 3)
- b) drohende Spätaborte (n = 5)
- c) drohende Frühgeburten (n = 2)
- d) Abortus incompletus, sept. Abort und Hydramnion (je n = 1)

a) Drohende Frühaborte (n = 3 Abb. 17,18,19)

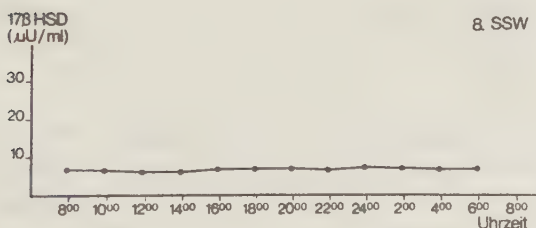


Abb. 17 Abortus imminens in der 8. SSW. CK geschlossen, Schmierblutung, subjektiv keine Beschwerden, im US foetale Herzaktionen nachweisbar, β -HCG im Normbereich, strenge Bettruhe.

VK = 6,33%. Der niedrigste Wert betrug 81 % des höchsten. Alle Werte lagen im Normbereich. Absolute Differenz 1,4 μ U/ml.

Verlauf: Spontanpartus 20 Tage vor dem E.T., (reifer Knabe 3300g / 49 cm), Plazenta marginata, reichlich Kalk in der Chorionplatte, 430 g.

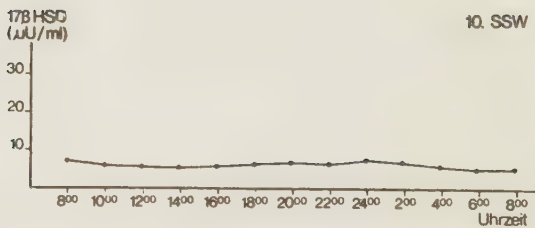


Abb. 18 Abortus imminens in der 10. SSW. CK geschlossen, bräunliche Sekretion aus dem CK, subjektiv keine Kontraktionen, im US fetale Herzaktionen nachweisbar, β -HCG im unteren Normbereich, strenge Bettruhe.

VK = 10,9%. Der niedrigste Wert betrug 71% des höchsten. Alle Werte lagen im Normbereich. Absolute Differenz: 2,1 μ U/ml.

Verlauf: Spontanpartus (reifes Mädchen 2670 g / 48 cm) 14 Tage vor dem E. T.; Plazenta makro- und mikroskopisch unauffällig, 340 g.

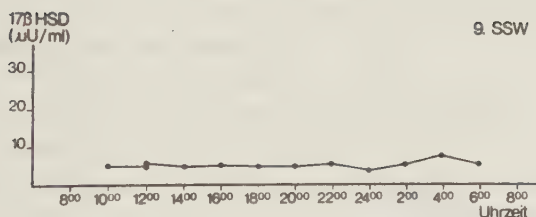


Abb. 19 Abortus imminens in der 9. SSW. bei Zwillingschwangerschaft. CK geschlossen, Schmierblutung, subjektiv keine Kontraktionen, im US foetale Herzaktionen nachweisbar, β -HCG im Normbereich, strenge Bettruhe. VK 18,3 %. Der niedrigste Wert betrug 47% des höchsten. Alle Werte lagen im Normbereich. Absolute Differenz: 4 μ U/ml.

Verlauf: Spontanpartus (reifer Knabe 2900 g / 47 cm und reifes Mädchen 2270 g / 47 cm) 4 Tage vor dem E.T., zum Zeitpunkt der Entbindung Gestose (RR: 100/60 mmHg, Eiweiß i. Harn: negativ starke Ödeme). Plazenta makro- und mikroskopisch unauffällig, 740g.

b) Drohende Spätaborte (n = 5, Abb. 20, 21, 22, 23, 24)

(Therapie im Beobachtungszeitraum: Strenge Bettruhe! Keine Medikamente!)

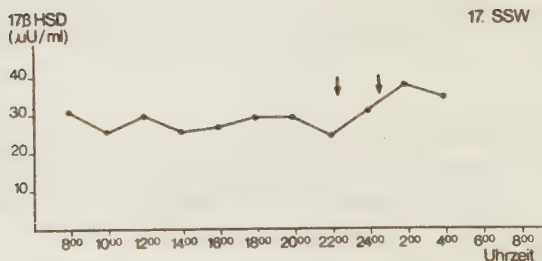


Abb. 20 Abortus imminens in der 17. SSW, CK fingereingängig, keine frische Blutung, im US Vorderwandplacenta. Ziehen im Unterbauch, (↓).

VK = 13,8%. Der niedrigste Wert betrug 64% des höchsten. Die 2⁰⁰ und 4⁰⁰ Uhr Werte lagen über der Norm. Absolute Differenz : 13,4 μU/ml.

Verlauf: Spontanpartus (reifer Knabe 3920 g / 52 cm) 10 Tage nach dem E. T.; Plazenta, makro- und mikroskopisch unauffällig, 340 g.

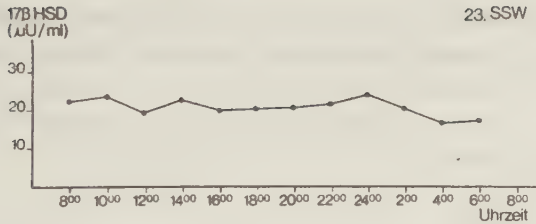


Abb. 21 Abortus imminens in der 23. SSW. CK geschlossen, Schmierblutung, im US Vorderwandplacenta, subjektiv und objektiv keine Kontraktionen mehr.

VK = 11,7%. Der niedrigste Wert betrug 68% des höchsten. Alle Werte lagen im Normbereich. Absolute Differenz: 7,6 μ U/ml.

Verlauf: Wegen Plazenta praevia totalis Entbindung per Sectio caesarea (Mädchen 1576 g / 42 cm) zu Beginn der 31. SSW. Die Plazenta enthielt wenig Kalk und hatte 3 basale Defekte. 270 g.

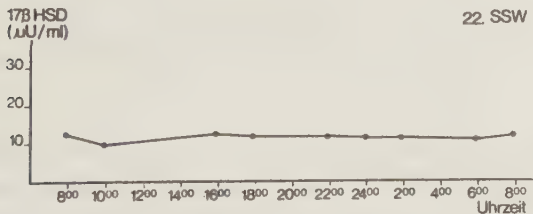


Abb. 22 Abortus imminens in der 22. SSW., CK für Fingerkuppe einlegbar, Schmierblutung, im US Fundusplacenta, subjektiv und objektiv keine Kontraktionen (CTG: o.B.).

VK = 9,4%. Der niedrigste Wert betrug 68% des höchsten. Alle Werte lagen im Normbereich. Absolute Differenz: 4,7 μ U/ml.

Verlauf: Wegen therapieresistenter primärer Wehenschwäche Entbindung per Sectio caesarea (Mädchen 2480 g / 48 cm, Reifegrad entsprach ca. der 36. SSW.) 5 Tage nach dem E.T.; Plazenta makro- und mikroskopisch unauffällig, 420 g.

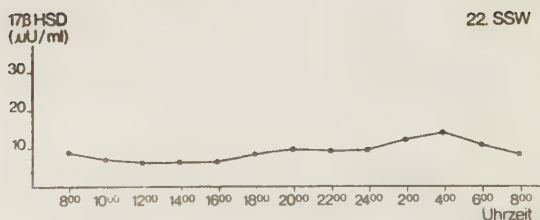


Abb. 23 Abortus imminens in der 22. SSW. CK geschlossen, keine frische Blutung, subjektiv vereinzelt leichtes Ziehen, objektiv keine Kontraktionen (CTG: o. B.).

VK = 27,3%. Der niedrigste Wert betrug 43% des höchsten. Alle Werte lagen im Normbereich. Absolute Differenz: 8,1 μ U/ml.

Verlauf: Spontanpartus (reifer Knabe, 3880 g / 52 cm) 2 Tage vor dem E.T.; Plazenta makro- und mikroskopisch unauffällig, 550 g.

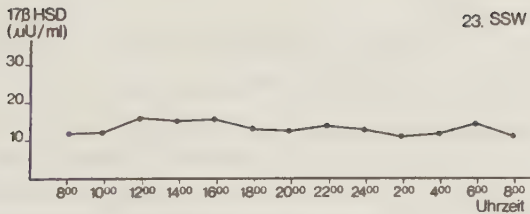


Abb. 24 Abortus imminens in der 23. SSW. CK für Fingerkuppe einlegbar, keine frische Blutung, subjektiv und im CTG vereinzelte leichte Kontraktionen.

VK = 12,8%. Der niedrigste Wert betrug 70% des höchsten. Alle Werte lagen im Normbereich. Absolute Differenz:

7,4 uU/ml.

Verlauf: Spontanapartus (reifes Mädchen 3480 / 50 cm) 9 Tage vor dem E. T.; die Plazenta enthielt reichlich Kalk und Fibrinoid, sonst unauffällig, 340 g.

c) Drohende Frühgeburt (n = 2, Abb. 25, 26)

(Therapie im Beobachtungszeitraum: Strenge Bettruhe und intravenöse Tokolyse)

2 Einlingsschwangerschaften in der 32. und 34. SSW.

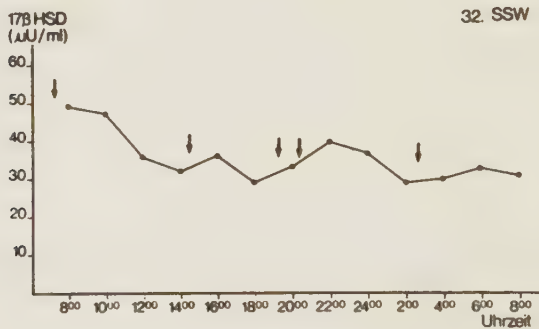


Abb. 25 Cervixinsuffizienz und vorzeitige Wehen in der 32. SSW. CK für Fingerkuppe einlegbar, keine Blutung, im CTG erhöhter Grundtonus mit vereinzelt Wehen ($\downarrow$), über den gesamten Beobachtungszeitraum Infusion eines Tokolytikums (Partusisten^R)* VK = 18,3%. Der niedrigste Wert betrug 59 % des höchsten. Alle Werte lagen im Normbereich. Absolute Differenz: 19,5 uU/ml.

Verlauf: Spontanpartus in der 35. SSW. (Knabe 2520g/47 cm, Reife ca. der 36. SSW entsprechend); Plazenta makro- und mikroskopisch unauffällig, 420 g.

*) 2 Amp. Partusisten^R (=1mg) plus 40 mg Isoptin^R in 500ml NaCl (20 - 30 Tropfen/min.).

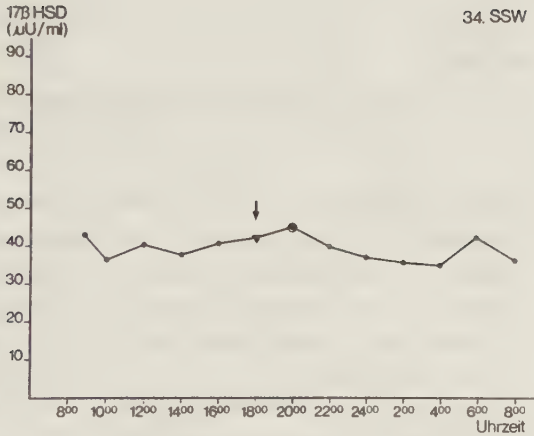


Abb. 26 Vorzeitige Wehen in der 34. SSW., CK geschlossen, subjektiv ab 14⁰⁰ Uhr "Ziehen im Unterleib". Um 18⁰⁰ vereinzelt Kontraktionen im CTG (↓), die ab 20⁰⁰ Uhr (○) mit einer wehenhemmenden Tropfinfusion (Partusisten) behandelt wurden.

VK = 7,96%. Der niedrigste Wert betrug 78% des höchsten. Alle Werte lagen im Normbereich. Absolute Differenz: 9,9 μU/ml.

Verlauf: Partus bei vollkommener Steißlage mittels Manualhilfe nach BRACHT (reifes Mädchen 2760 g / 47 cm) 3 Tage vor dem E. T.; die Plazenta enthielt basal reichlich Fibrinoid und wenig Kalk, sie wog 390 g.

- d) Abortus incompletus, septischer Abort, Hydramnion (je n = 1
Abb. 27, 28, 29)

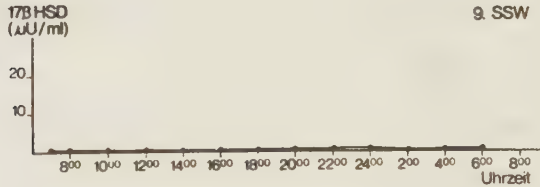


Abb. 27 Abortus incompletus in der 9. SSW. 2 Tage vor der Untersuchung trat eine schwallartige Blutung auf, über die Dauer der Untersuchung mensesstarke Blutung, subjektiv "Ziehen im Unterbauch". Strenge Bettruhe. Bei der Curretage, die 2 Tage später ausgeführt wurde, fand sich wenig Zottengewebe, kein Foet. Über den gesamten Beobachtungszeitraum war die Aktivität der 17β-HSD unter 0,9 μU/ml und somit unter die Norm erniedrigt.

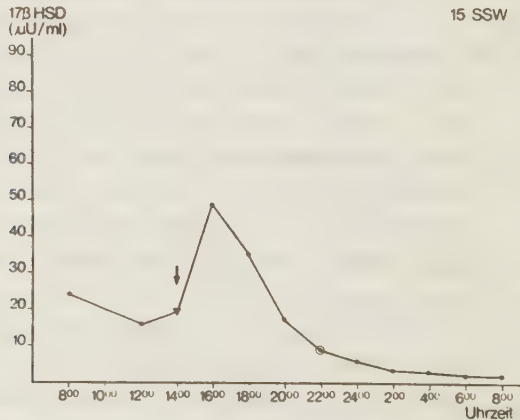


Abb. 28 Septischer Abort in der 15. SSW. um 14^U Uhr (↓) wurde

eine Orasthin-Infusion angelegt, um 22⁰⁰ Uhr (⊙) war die Frucht in toto ausgestoßen, strenge Bettruhe. Ausgangswerte bei kräftigem Ziehen im Unterleib deutlich oberhalb der Norm für den 4. SSM. Die Serumaktivität stieg unter den sich verstärkenden Kontraktionen steil an (auf das 2,5-fache des letzten Wertes vor der Orasthininfusion) und fiel bei laufender Orasthininfusion nach 2 Stunden steil wieder ab.

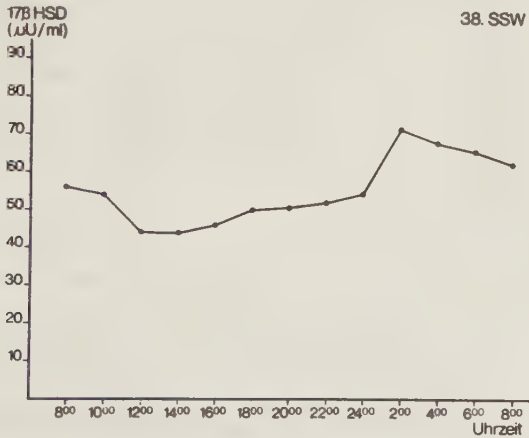


Abb. 29 Hydramnion in der 38. SSW (Fruchtwasser 3000 ml.). Mm. geschlossen, im CTG erhöhter Grundtonus (keine Wehen), eingeschränkte Bettruhe.

VK = 17,3%. Der niedrigste Wert betrug 61% des höchsten. Absolute Differenz: 27,7 μU/ml. Die 2⁰⁰, 4⁰⁰ und 6⁰⁰ Uhr Werte lagen oberhalb der Norm, die übrigen Werte lagen im Normbereich. In der 40.SSW wurde bei einer Einzelabnahme um 13⁰⁰ Uhr ein Wert von 88,3 μU/ml gefunden.

Verlauf: Sectio caesarea wegen Geburtsstillstand bei prim. Wehenschwäche und Mißverhältnis des kindl. Kopfes. Die Placenta enthielt basal und in der Chorionplatte wenig Fibrinoid und Kalk, sie wog 530g.

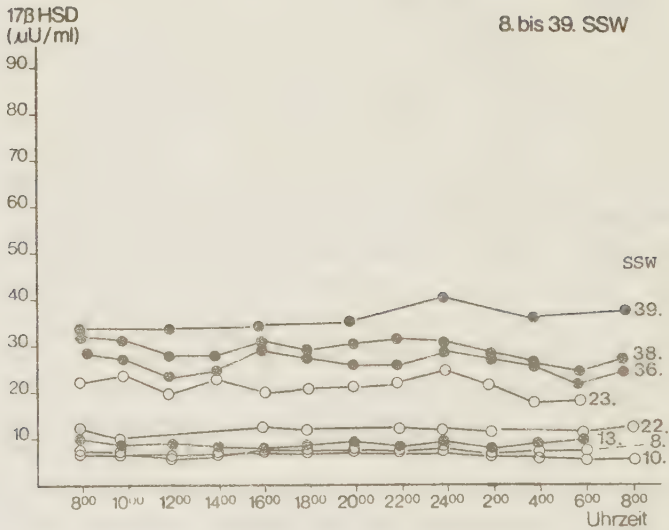


Abb. 30 Circadiane Schwankungen der 17 β -HSD-Aktivität bei normalen Schwangerschaften ohne Wehentätigkeit (aus Abb. 12, 13, 15; geschlossene Kreise) und bei drohenden Aborten ohne Kontraktionen (subjektiv bzw. im CTG, aus Abb. 17, 18, 21, 22; offene Kreise); alle Werte lagen für die entsprechende SSW im Normbereich; eine besondere zirkadiane Rhythmik ließ sich weder bei normalen Schwangerschaften noch beim drohenden Abort erkennen.

7. Aktivität der 17 β - HSD im Serum unter Prostaglandininfusion
(n = 2, Abb. 31 u. 32)

17 β -HSD ● μ U/ml (x 100)
HPL ○ μ g/ml
Prog. ▽ ng/ml (x100)

14. SSW

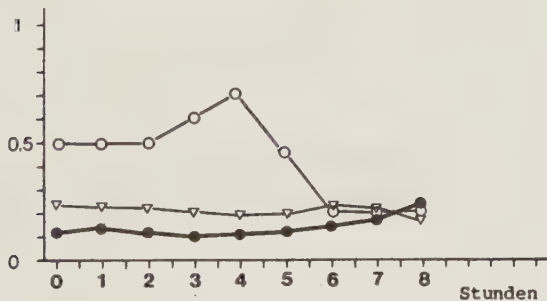


Abb.31 Abortinduktion in der 14. SSW mit 1.500 μ g Sulproston^R als Infusion über 8 h.

Während der PGL-Infusion wurden im Serum P, HPL und die 17 β -HSD in stündlichen Abständen bestimmt.

Während die hormonellen Parameter eine fallende Tendenz aufwiesen, stieg die Aktivität der 17 β -HSD am Ende der Infusionsperiode etwas an. Foet und Placenta wurden mehr als 18 h nach Infusionsbeginn ausgestoßen.

17 β -HSD ● μ U/ml (x 100)
 HPL ○ μ g/ml
 Prog. ▽ ng/ml (x100)

17. SSW

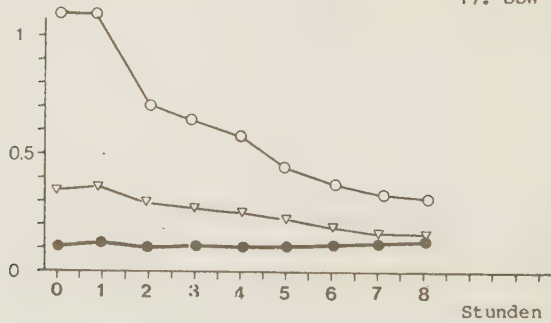


Abb.32 Abortinduktion in der 17. SSW mit 1.500 μ g Sulproston^R als Infusion über 8 h.

Während der PGL-Infusion wurden im Serum P, HPL und die 17 β -HSD in stündlichen Abständen bestimmt.

Während die hormonellen Parameter eine fallende Tendenz aufwiesen, stieg die Aktivität der 17 β -HSD über die Infusionsperiode leicht an. Foet und Placenta wurden mehr als 18 h nach Infusionsbeginn ausgestoßen.

8. Die Aktivität der 17 β - HSD im Serum bei intrauterinem Fruchttod
(n = 1)

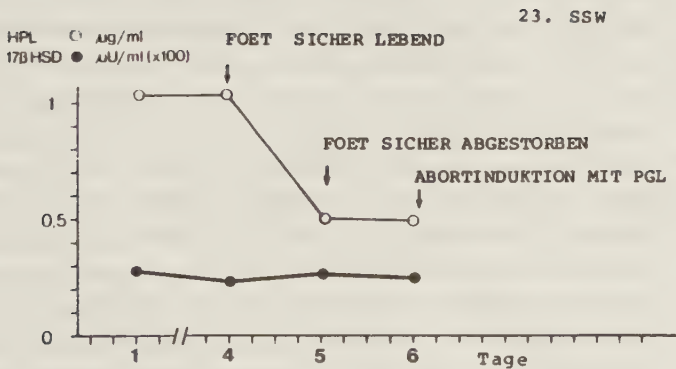


Abb. 33 Aktivität der 17 β - HSD im Serum bei intrauterinem Fruchttod in der 23 SSW. Die 17 β - HSD lag vor dem Fruchttod und danach im Normbereich und blieb nahezu unverändert, wogegen das HPL deutlich abfiel; subjektiv und objektiv (CTG) in den letzten 24 h vor Aborteinleitung (Tag 6) keine Wehen.

IV. DISKUSSION

1. Methodik

Die bisher vorliegenden Arbeiten zur Bestimmung der 17 β -HSD im Serum oder Plasma sind entweder mit der Methode nach LÜBBERT (LÜBBERT, 1977; NICOL et al., 1979) oder nach BREUER durchgeführt worden. (BREUER et al., 1968, 1969; PLOTTI et al., 1972, 1974; DADZE et al., 1973; SCHUMANN, 1973).

Die von BREUER vorgeschlagene Methode verlangt eine Standardisierung des Zeitabschnittes zwischen Blutentnahme und Inkubationsende. Ziel dieser Standardisierung ist es, den raschen Aktivitätsverlust des Enzyms konstant zu halten. Dieser Verlust der Enzymaktivität lag bei etwa 25% der Ausgangsaktivität innerhalb der ersten Stunde. undefiniert blieb der während der 60-minütigen Inkubationszeit eingetretene Aktivitätsverlust.

Die nach der Methode von LÜBBERT mit einem stabilisierenden Puffer gefundenen Serumaktivitäten lagen 30 bis 50% über denen von BREUER und anderer Autoren.

Bei der Entwicklung des Puffersystems griff LÜBBERT auf eine Beobachtung zurück, die schon LANGER und ENGEL für die plazentare 17 β -HSD beschrieben hatten (LANGER und ENGEL, 1958). Sowohl 17 β -Östradiol als auch Glyzerin üben einen protektiven Effekt auf die Aktivität der 17 β -HSD aus. Der von LÜBBERT entwickelte Puffer, der beide Substanzen enthielt, bestätigte diesen Effekt auch für das im Blut schwangerer Frauen enthaltene Enzym. Die Zeit/Umsatz-Kurve war über 180 Minuten linear, und auch nach mehrtägiger Lagerung bei 4⁰C traten keine nennenswerten Verluste der Enzymaktivität auf (LÜBBERT, 1977).

2. Normalbereich

Die methodischen Probleme früherer Autoren bei der "unstabilisierten" Aktivitätsbestimmung der 17 β -HSD und die daraus resultierende mangelnde Zuverlässigkeit lassen einen Vergleich der Normalbereiche der einzelnen Autoren nur unter Vorbehalt zu. Weiterhin müssen die unterschiedlichen Definitionen der Normalbereiche anderer Autoren, die aus relativ kleinen Patientenzahlen ($n = 60 - 165$) ermittelt wurden, berücksichtigt werden.

So hatte BREUER 60 Bestimmungen im Plasma durchgeführt und Schwankungen von $\pm 40\%$ um den jeweiligen Mittelwert angegeben. Die Mittelwerte lagen zwischen 2,5 μ U/ml im 3. SSM und 25 μ U/ml im 10. SSM (BREUER et al. 1969). Unsere Medianwerte lagen im gleichen Zeitraum zwischen 4 μ U/ml (3. SSM) und 31,5 μ U/ml (10. SSM).

PLOTTI et al. führten 165 Bestimmungen im Serum aus und gaben ihre Werte in nMol Substratumsatz/ml/120 min an. Um den Substratumsatz zu erhöhen, nahmen die Autoren die mangelnde Linearität der Zeit/Umsatz-Kurve für die von ihnen gewählte Inkubationszeit in Kauf. Die angegebenen Werte sind daher unzuverlässig. Sie lagen deutlich niedriger als die von BREUER et al. (umgerechnet 1,25 μ U/ml im 3. SSM bis 14,2 μ U/ml im 10. SSM)! Als Normbereich definierten die vorgenannten Autoren den Mittelwert $\pm 2s$ -Bereich. Sie berechneten die statistischen Größen aus durchschnittlich 5 (1) nach Schwangerschaftswochen unterteilten Werten (PLOTTI et al. 1972). Dies gewährleistet keine statistische Zuverlässigkeit. DADZE et al. führten 108 Bestimmungen bei 36 normalen und 16 Schwangerschaften mit drohendem Abort durch (DADZE et al. 1973). Zur Errechnung des Normalbereiches wurden die Ergebnisse aus beiden Gruppen zusammengefaßt, da keine signifikanten Unterschiede

im Aktivitätsverhalten nachweisbar waren. Hierin stimmen die Ergebnisse mit den unserigen überein. Die Autoren fanden jedoch, bei 120 minütiger Inkubationszeit und fehlender Linearität der Zeit/Umsatz-Kurve, niedrigere Werte als wir. Die Mittelwerte lagen zwischen 2 $\mu\text{U/ml}$ in der 6. SSW und 11 $\mu\text{U/ml}$ in der 24. SSW (die Angaben sind ungefähre Angaben, da sie einer Abbildung entnommen wurden). Als Normbereich definierten die Autoren den Mittelwert + 2s-Bereich (obere-), - 1,5s-Bereich (untere Grenze).

SCHUMANN führte 130 Bestimmungen im Plasma zwischen dem 3. und dem 10. SSM durch. Die Mittelwerte lagen bei 4,6 $\mu\text{U/ml}$ im 3. SSM und 23,9 $\mu\text{U/ml}$ im 10. SSM. Die Standardabweichung lag im selben Zeitraum bei 1,5 $\mu\text{U/ml}$ bzw. 5,8 $\mu\text{U/ml}$. Aus Abbildungen ist zu entnehmen, daß SCHUMANN die Mittelwerte und den 1s-Bereich als Normalbereich angenommen hat.

Wie aus unseren Untersuchungen hervorgeht (s.S.24), sind die Werte für die 17 β -HSD-Aktivität in den einzelnen Schwangerschaftsmonaten nicht normalverteilt (sondern linkssteil), weswegen sich die Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen verbietet. Damit sich jedoch unsere Ergebnisse mit denen früherer Autoren in etwa vergleichen lassen, haben wir auch aus unseren Werten die "Mittelwerte" und "Standardabweichungen" errechnet (s.Tabelle S. 55).

Wir untersuchten 357 Normalschwangerschaften. Die "Normalität" sämtlicher Schwangerschaften wurde im Gegensatz zu früheren Untersuchungen durch klinische Untersuchung, Cardiotokographie und US-Messungen, HPL- und E_3 -Bestimmungen abgesichert. Da die Anzahl der Beobachtungen, die wir pro Schwangerschaftswoche sammelten (im Durchschnitt 10 Bestimmungen), für die Angabe eines Normalbereiches mit hoher Signifikanz nicht ausreichte, faßten wir die Werte

zu Schwangerschaftsmonaten zusammen und konnten so mit Stichprobenzahlen zwischen 21 und 71 Werten zuverlässige statistische Berechnungen durchführen. Im Vergleich mit den Standardabweichungen und Mittelwerten früherer Autoren fiel auf, daß unsere "Mittelwerte" deutlich höher lagen. Die Erklärung hierfür ist in erster Linie in der "stabilisierten" Aktivitätsbestimmung zu suchen (LÜBBERT, 1977). Auch die "Standardabweichungen" lagen erheblich über den bisher veröffentlichten, was für die großen interindividuellen Unterschiede in den Enzymaktivitäten spricht. Die Werte der einzelnen Schwangerschaftsmonate ließen den oben bereits erwähnten Zusammenhang erkennen: Die Dichtemittel lagen niedriger als die Medianwerte und diese wiederum niedriger als die Mittelwerte. Daraus folgt, daß die Normalwerte der 17 β -HSD im Serum nicht normalverteilt sind, sondern linkssteil. (SACHS 1978). Zur Verdeutlichung dieses Sachverhaltes haben wir die Meßwerte in Säulendiagrammen dargestellt (Abb. 4 a - h, S. 20 - 23).

"NORMALWERTE" DER 17 β -HSD IN DER SCHWANGERSCHAFT

Eingeteilt nach Schwangerschaftsmonaten (aus 357 Einzelbest.)

SSM. - Mittelwert (μ U/ml) - "Standardabweichung" - Anzahl der Best.

3.	4,90	2,89	21
4.	9,83	2,65	22
5.	15,6	6,93	31
6.	17,3	8,50	38
7.	21,4	9,61	51
8.	25,0	11,0	60
9.	26,9	11,0	63
10.	33,9	13,6	71

Mittelwerte und Standardabweichung nur zu Vergleichszwecken berechnet!

3. Zur Aussagekraft der 17 β -HSD-Bestimmung im mütterlichen Blut

Der von uns ermittelte Normalbereich war erheblich breiter, als der von den Voraufordern dokumentierte. Die von BREUER (1969) berichtete Aktivitätszunahme bei Abortus imminens konnten wir in 24 h-Beobachtungen nicht bestätigen (n = 8). In Anbetracht der Tatsache, daß selbst nach mehrstündiger PGL-Infusion (Abb. 31, 32) nur ein relativ geringer Aktivitätsanstieg zu vermerken war, erscheint dies nicht verwunderlich. Auch die von anderen Autoren berichteten Veränderungen der 17 β -HSD-Aktivität in Gestose- und Diabetes- Schwangerschaften lassen sich aus den von uns gefundenen Schwankungen im Verlauf von Tagesprofilen als zufällig erklären. Diese Schwankungen sind, wie unsere Untersuchungen gezeigt haben, Folge physiologischer oder unphysiologischer Uteruskontraktionen, sowie von mehr oder weniger lebhaften Kindsbewegungen. Diese These wird dadurch bestätigt, daß wir bei Diabetes- und Gestose- Patientinnen nur eine schwache oder gar keine Korrelation mit HPL- und E₃-Konzentrationen im Serum nachweisen konnten. Wir folgern daraus, daß sich mit Hilfe der 17 β -HSD eine foetale oder kindliche Gefährdung nicht nachweisen läßt.

Die Differenzen der "stabilisierten" Methode zu den unstabilisierten Bestimmungsverfahren waren besonders im Bereich hoher Aktivitäten ausgeprägt. Auf diesen Umstand mag es zurückzuführen sein, daß SCHUMANN (1973) unter den Geburtswehen im Gegensatz zu LÜBBERT (1977) keinen Anstieg der 17 β -HSD nachweisen konnte.

Die von SCHUMANN (1973) und PLOTTI et al. (1972) berichteten Veränderungen bei Fällen von intrauterinem Fruchttod konnten wir nicht bestätigen. Wie aus Abb. 33 hervorgeht, blieb die 17 β -HSD-Aktivität bei spontanem intrauterinen Fruchttod konstant, während die

HPL-Konzentration im Serum deutlich abfiel. SCHUMANN berichtete über einen Fall mit hoher Aktivität bei kurz zurückliegendem Fruchttod und einem Fall mit niedriger Aktivität bei länger zurückliegendem Fruchttod und bezeichnete dieses Aktivitätsverhalten als pathognomonisch. Wir möchten die hohen Werte bei akutem Fruchttod auf eine wahrscheinlich vorhanden gewesene Wehentätigkeit zurückführen. Eine erniedrigte Aktivität bei fehlender Wehentätigkeit ist dagegen durchaus plausibel. Ein geringes, langsames Absinken der Serumaktivität bei intrauterinem Fruchttod konnten wir in einer 120 min.-Beobachtung ebenfalls erkennen (Abb. 11), die Serumaktivität sank aber nicht unter die Norm. Eine mögliche Erklärung für diesen "frühen" geringfügigen Aktivitätsverlust bei wehenlosem Uterus sehen wir in dem Ausbleiben der Kindesbewegungen, die ebenfalls zum "Auspressen" von Enzymaktivität in den mütterlichen Kreislauf führen können. Die von PLOTTI (1974) berichteten Unterschiede der Enzymaktivität in Nabelvene und -arterie, in deren Nivellierung (bei Ausfall der fetalen Enzymproduktion) er eine mögliche Ursache des von ihm beobachteten Aktivitätsabfalls bei intrauterinem Fruchttod sah, konnten wir trotz eines sehr empfindlichen Meßbereiches nicht bestätigen. Das Aktivitätsverhalten der 17 β -HSD in den Nabelgefäßen läßt den Schluß nicht zu, daß der Foet zu der im mütterlichen Blut gefundenen Enzymaktivität durch eigene Enzymproduktion beiträgt.

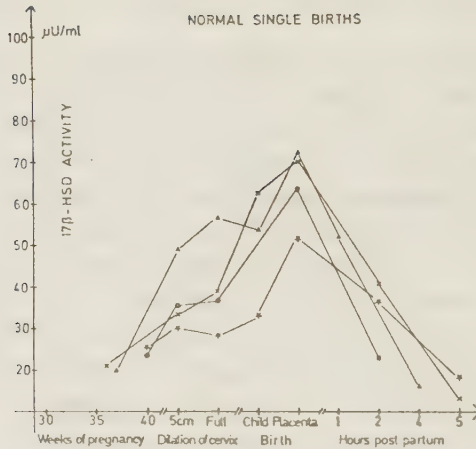


Abb. 34 Das Verhalten der 17β-HSD-Aktivität unter der Geburt (LÜBBERT 1977). 4 normale Einlingsschwangerschaften.

Auch der steile Enzymanstieg unter der normalen Geburt scheint ein physiologisches (mechanisch bedingtes?) Phänomen zu sein und weniger Folge einer gesteigerten Plazentaleistung. Zum Vergleich wurde eine Abbildung aus der Arbeit von LÜBBERT (1977) übernommen, die das Verhalten der 17β-HSD-Aktivität unter der Geburt zeigt (Abb. 34). Aus dem erheblichen Anstieg ist zu schließen, daß die Plazenta außerordentlich reich an diesem Enzym ist, d. h. eine große Reserve besitzt, was auf eine Schlüsselfunktion dieses Enzyms hinweist. Hierfür spricht auch die ubiquitäre Lokalisation des Enzyms in der Plazenta (Trophoblast, Stroma u. Gefäße; KOIDE und MITSUDO, 1965), in den Eihäuten (SULCOVA, 1974) sowie in der Trophoblastenzelle selbst (bes. Plasma und Mikrosomen; POLLOW et al. 1974 a+b; THOMAS und VERKAMP 1976). Worin jedoch die funktionelle Bedeutung des Enzyms liegt, ist bislang unklar.

Wegen des Reichtums dieses Enzyms in der Plazenta und des recht unterschiedlichen Gewichtes dieses Organs, aus dem es bei jeder physiologischen und unphysiologischen Uteruskontraktion ("Schwamm-effekt") vermehrt in das mütterliche Blut übertritt, lassen sich aus der Aktivität im Blut der Mutter keine Schlüsse auf die Plazentafunktion ziehen. Mit anderen Worten, die Serumaktivität der 17 β -HSD ist in erster Linie eine Funktion der Plazentagröße, des Kontraktionszustandes der Gebärmutter und möglicherweise der kindlichen Aktivität. Anders verhält es sich mit den plazentaren Hormonen. Ihre Ausschüttung ist unabhängig von den oben genannten mechanischen Parametern (D.N. OKADA et al., 1974).

V. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Anhand der 17 β -HSD-Aktivität im Serum Schwangerer, die mit hoher Genauigkeit bestimmt wurde (Variationskoeffizient 2-3%), läßt sich eine kindliche Gefährdung n i c h t erkennen. Weder bei drohendem Abort, noch in der Anfangsphase des PGL-Abortes (d.h. während der Infusion von 1.000 - 1.500 μ g PGL* über mehrere Std.), bei Diabetes mellitus, EPH-Gestose oder beim spontanen intrauterinen Fruchttod fanden wir vom Normalkollektiv bzw. von der normalen Schwankungsbreite abweichende Serumaktivitäten. Die physiologische Streubreite ist erheblich und nimmt in höheren Schwangerschaftsmonaten zu. Die Streubreite der Aktivitäten umfaßt einen Bereich, der ungefähr von der Hälfte des Medianwertes zum Doppelten seines Betrages reicht.

In 24h-Profilen von n o r m a l e n Schwangerschaften** fanden sich Werte, die vereinzelt sogar außerhalb des Normalbereiches lagen, der anhand von 357 Einzelbestimmungen ermittelt wurde. Damit verlieren "Stichpunktbestimmungen" ihre Aussagekraft. Die circadianen Schwankungen nehmen mit zunehmendem Gestationsalter zu und lassen kein konstantes Muster in Bezug auf Tageszeit, Mahlzeiten, Schlaf und mäßige Belastungen erkennen. Geringe Schwankungen der Serumaktivität sind in erster Linie durch Tonusveränderungen oder sporadische Kontraktionen des Uterus, größere Aktivitätsanstiege durch rhythmische Kontraktionen des Uterus zu erklären, wie z.B. unter der Geburt. Diese Tatsachen wurden von Voruntersuchern bei der Interpretation ihrer Ergebnisse nicht berücksichtigt.

*) Prostaglandin E₂-Derivat SULPROSTON (NALADOR^R)

**) Die Einstufung als Normalgravidität erfolgte anhand klinischer Untersuchungen, der Routinelaborwerte, anhand von US- und CTG-Untersuchungen, sowie der klassischen hormonellen Parameter (HCG, HPL, E₃).

Die auf Grund der Schlüsselfunktion der 17 β -HSD im Östrogenstoffwechsel erwartete enge Korrelation zwischen 17 β -HSD-Aktivität und E_2 - bzw. E_3 - Konzentration im Serum ließ sich nicht nachweisen, da die Serumenzymaktivität außer vom Gestationsalter (Plazentagröße!) in überwiegendem Maße von mechanischen Einflüssen auf die Plazenta (Uteruskontraktionen, Kindsbewegungen) abhängt. Eine relativ enge positive Korrelation zu einem der gemessenen hormonellen Parameter (E_2 , E_3 und HPL) fand sich nur bei Normalgraviditäten zum HPL ($r = 0,73$). Bei Diabetes- und Gestosepatientinnen lag der Korrelationskoeffizient für HPL deutlich niedriger ($r_{\text{Diabetes}} = 0,64$; $r_{\text{EPH-Gestose}} = 0,51$). Zu den Serum E_3 - Werten ließ sich weder für normale noch pathologische Schwangerschaften eine nennenswerte Korrelation nachweisen ($r = 0,52$ bzw. $r = 0,41$).

Ausgeprägte Aktivitätsanstiege sind unter Oxytocininfusion zu beobachten. Diese Befunde verdeutlichen, weshalb die 17 β -HSD zwar ein Indikator für den Kontraktionszustand der Gebärmutter, nicht aber für die Plazentafunktion oder den Zustand des Foeten ist.

Die von anderen Autoren beschriebene Differenz der Enzymaktivitäten in Nabelarterie und -vene (danach sollte die Aktivität in der Nabelarterie größer sein als in der Nabelvene!) konnten wir nicht bestätigen und damit eine foetale Provenienz des Enzyms unwahrscheinlich machen.

Obwohl eine klinische Relevanz für die Bestimmung der 17 β -HSD z. Zt. nicht ersichtlich ist, zumal die beschriebene Methode einen erheblichen technischen und materiellen Aufwand bedeutet (Anwendung von Isotopen /20 Einfachbestimmungen /2 Tage/1 MTA), kann die 17 β -HSD-Aktivität bei wissenschaftlichen Fragestellungen dienlich sein.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ABRAHAM G.E., HOPPE K., TULCHINSKY D., SWERDLOFF R.S., ODELL W. D.
SIMULTANEUS DETERMINATION OF PLASMA PROGESTERON, 17 β -HYDROXYPROGES-
TERON, ESTRADIOL-17 β BY RADIOIMMUNO ASSAY

Anal. Letters 4, 1971, S. 325 - 335

J. BREUER, W. MEUSER und H. BREUER

ENZYME DES STEROIDSTOFFWECHSELS IM BLUT DES MENSCHEN

I. Charakterisierung und Kinetik einer 17 β -Hydroxysteroid: NAD
(P)-Oxydoreduktase im Serum der schwangeren Frau

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem., 6. Jahrg. 1968, Heft 3

S. 163-168

J. BREUER, V. PATT und H. BREUER

ENZYME DES STEROIDSTOFFWECHSELS IM BLUT DES MENSCHEN

II. Bestimmung der 17 β -Hydroxysteroid:NAD(P)-Oxydoreduktase im
menschlichen Plasma unter physiologischen und pathologischen
Bedingungen

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem., 7. Jahrg. 1969, Heft 5

S. 474-479

C.C. CHIN und J.C. WARREN

SYNTHESIS OF 16-BROMOACETOXYESTRADIOL 3-METHYL ETHER AND STUDY
OF THE STERIOD BINDING SITE OF HUMAN PLACENTAL ESTRADIOL 17 β -DE-
HYDROGENASE

The Journal of Biological Chemistry 250, No. 19, 1975, S. 7682-
7686

C.C. CHIN, J.B. DENCE und J.C. WARREN

CRYSTALLIZATION OF HUMAN PLACENTAL ESTRADIOL 17 β -DEHYDROGENASE

The Journal of Biological Chemistry 251, No. 12, 1976, S. 3700-
3705

S. DADZE, W. ROSE und G. STOCK

17 β -HYDROXYSTEROID:NAD(P)-OXYDOREDUCTASE PLASMA ENZYME-ACTIVITY
LEVELS IN THREATENED ABORTION, INEVITABLE ABORTION AND PREGNAN-
CIES COMPLICATED BY DIABETES MELLITUS

Gynecological Investigation 4, 1973, S.176-187

E. DICZFALUSY, O. CASSMER, C. ALONSO und MONTERRAT DE MIQUEL
ESTROGEN METABOLISM IN THE HUMAN FETUS AND NEWBORN

Recent Prog. Horm. Res. 17, 1961, S.147-206

E. DICZFALUSY

A MODIFIED THEORY OF STEROID SYNTHESIS IN THE HUMAN FOETO-PLA-
CENTAL UNIT

Symp. Dt. Ges. Endocr. 16, 1970, S. 32-46

L.L. ENGEL und E.V. GROMAN

HUMAN PLACENTAL 17 β -ESTRADIOL DEHYDROGENASE: CHARACTERIZATION
AND STRUCTURAL STUDIES

Recent Prog. Horm. Res. 30, 1974, S. 139-169

P.J. KELLER (Herausgeber)

BIOCHEMICAL METHODS FOR MONITORING RISK PREGNANCIES

Contributions to Gynec. and Obstetrics 2, 1976, 206 S.

S.S. KOIDE, S.M. MITSUDO

HISTOCHEMICAL STUDY OF 3 β - AND 17 β -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE
IN HUMAN TERM PLACENTA

Endocrinologie 76, 1965, S.403-407

L.J. LANGER und L.L. ENGEL

HUMAN PLACENTAL ESTRADIOL-17 β -DEHYDROGENASE

I. Concentration, Characterisation and Assay

The Journal of Biological Chemistry 233, No. 3, 1958, S. 583-588

H. LÜBBERT

STABILISATION AND ASSAY OF A 17 β -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE
IN THE SERUM OF PREGNANT WOMEN

Acta Endocrinologica 84, No. 3, 1977, S. 642-652

M. NICOL, N. SAVSURE, C. MASSART und A. AUBBREE

LA 17 β -HYDROXYSTEROIDE-DESHYDROGENASE SERIQUE

Feuillets de Biologie 20, 1979, S.81-89

D.M. OKADA, D. TULCHINSKY, I. ROSS und C.J. HOBEL

PLASMA ESTRONE, ESTRADIOL, ESTRIOL, PROGESTERONE AND CORTISOL
IN NORMAL LABOR

Am. J. Obstet. Gynecol. 119, 1974, S.502-507

V. PATT

NACHWEIS EINER PLAZENTAREN 17 β -HYDROXYSTEROID:NAD(P)-OXYDOREDUK-
TASE IM MÜTTERLICHEN PLASMA

Arch. Gynäk. 211, 1971, S. 252-253

V. PATT, M. BICKMANN, K. SCHUMANN und W. NOCKE

AKTIVITÄTSVERLAUF DER PLACENTAREN 17 β -HYDROXYSTEROID OXYDOREDUK-
TASE IM MÜTTERLICHEN PLASMA BEI NORMALER UND PATHOLOGISCHER
SCHWANGERSCHAFT

Arch. Gynäk. 214, 1973, S.442-443

G. PLOTTI, E. MENINI and A. BOMPIANI

SERUM LEVELS OF OESTRADIOL-17 β -DEHYDROGENASE IN NORMAL AND AB-NORMAL PREGNANCIES

The Journ. Obstetrics and Gyn. of the Brit. Commonw. 79, 1972, S.603-611

G. PLOTTI, E. MENNINI und A. BOMPIANI

SERUM LEVELS AND BIOCHEMICAL CHARACTERISATION OF OESTRADIOL-17 β -DEHYDROGENASE IN UMBILICAL CORD BLOOD

Journal Endocr. 64, 1975 S.103-109

K. POLLOW, G. SOKOLOWSKI, H. GRUNZ und B. POLLOW

HYDROXYSTEROID-OXYDOREDUCTASEN UND IHRE FUNKTION ALS KATALYSATOREN DES SPEZIFISCHEN WASSERSTOFF-TRANSFERS ZWISCHEN STEROIDHORMONEN IN HUMANPLACENTA, I

Hoppe und Seyler's Z. Physiol. Chem. 355, 1974, S.501-514

K. POLLOW, G. SOKOLOWSKI, J. SCHMALBECK und B. POLLOW

HYDROXYSTEROID-OXYDOREDUKTASEN UND IHRE FUNKTION ALS KATALYSATOREN DES SPEZIFISCHEN WASSERSTOFF-TRANSFERS ZWISCHEN STEROIDHORMONEN IN HUMANPLACENTA, II

Hoppe und Seyler's Z. Physiol. Chem. 355, 1974, S.515-528

M. PONS, J.C. NICOLAUS, A.M. BOUSSIOUX, B. DESCOMPS und A. CRATES DE PAULET

SOME NEW DEVELOPMENTS IN THE KNOWLEDGE OF HUMAN PLACENTAL ESTRADIOL-17 β -DEHYDROGENASE

Journal of Steroid Biochemistry 8, 1977, S.345-358

K.J. RYAN und L.L. ENGEL

THE INTERKONVERSION OF ESTRONE AND ESTRADIOL BY HUMAN TISSUE SLICES

Endocrinologie 52, 1953, S.287-291

K.J. RYAN

METABOLISM OF C-16-OXYGENATED STEROIDS BY HUMAN PLACENTA: THE FORMATION OF ESTROL

Journal of Biological Chemistry 234, 1959, S.2006-2011

L. SACHS

ANGEWANDTE STATISTIK

5. Auflage, 1978, S.74-76

K. SCHUMANN

AKTIVITÄT DER 17 β -HYDROXYSTEROID-OXYDOREDUCTASE IM MÜTTERLICHEN PLASMA ALS PARAMETER DER PLAZENTAFUNKTION

Inaugural-Dissertation Bonn 1973, 80 S.

R.C. STRICKLER, B. TOBIAS und D.F. COVEY

HUMAN PLACENTAL 17 β -ESTRADIOL DEHYDROGENASE AND 20 ALPHA-HYDROXY-STEROID DEHYDROGENASE

Journal of Biological Chemistry 256, No.1, 1981, S.316-321

J. SULCOVA, J.E. JIRASEK und L. STARKA

17 β -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE ACTIVITY IN HUMAN AMNIOTIC EPITHELIUM

Endocrinologie 63, 2, 1974, S.249-253

C.M.G. THOMAS und J.H. VEERKAMP

THE SUBCELLULAR DISTRIBUTION OF 17 β -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE IN THE HUMAN TERM PLACENTA

Acta Endocrinologica 82, 1979, S.150-163

L e b e n s l a u f

Am 6. Dezember 1947 wurde ich als Sohn des Studienassessors Bernhard Meyfeldt und seiner Frau Irmgard, geb. Walter, geboren.

Am 24.3.1965 erlangte ich die Mittlere Reife an der Marienburg-Schule (O.T.Z.) in Berlin 33. Anschließend besuchte ich die Aufbaustufe des math.-naturwiss. Zuges des Albert-Schweitzer-Gymnasium in Berlin 44.

Am 7.2.1969 erlangte ich dort die Hochschulreife. Nach zwei Semestern Physik an der TU-Berlin und drei Semestern Publizistik an der FU-Berlin begann ich im Wintersemester 1971/72 das Medizinstudium an der Universität zu Köln, das ich 1973 an der FU-Berlin fortsetzte.

Am 18. April 1978 bestand ich die Ärztliche Prüfung, und am 2. Juni 1978 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Vom 1. Juni 1978 bis 31. Juli 1981 war ich als Assistent am Institut für Klinische Chemie und Klinische Biochemie im Klinikum-Steglitz der FU-Berlin tätig. Vom 1. August 1981 bis 30. Juni 1982 arbeitete ich als Assistent in der gynäkologischen-geburtshilflichen Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses in Berlin 33.

Seit dem 1. Juli 1982 bin ich wieder als Assistent am Institut für Klinische Chemie im Klinikum-Steglitz der FU-Berlin unter der Leitung von Prof. Dr. H.J. Dulce tätig.

_____ D. Hansen & K. Höpfer GbR _____



DISSERTATIONSDRUCK

Pestalozzistraße 106 (Ecke Bleibtreustraße)
Telefon 312 50 93 und 312 50 94
